Lane Medical Library

Aus der II. inneren Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Neukölln
Dirigierender Arzt: Dr. Zadek.

Das
Blutbild der Bleivergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

von

Emanuel Kost

aus Lemberg.

Tag der Promotion: 2. Dezember 1932.

62

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht

Referent: Prof. Dr. Ehrmann

Korreferent: Prof. Dr. Goldscheider

Mit Hebung der sozialen Fürsorge und der Erkenntnis ihrer Prophylaxe ist die Bleivergiftung, die zu den häufigsten und gefürchtetsten Gewerbekrankheiten zählt, in ihrer schweren Form seltener geworden. Nur vereinzelte schwerste Intoxikationen meist kriminellen oder wirtschaftlichen Ursprungs werden noch heute beobachtet. War früher die Diagnose der Bleivergiftung der vielfach ausgesprochenen klinischen Erscheinungen wegen nur schwer zu verfehlen, so sind viele gewerbliche Bleischädigungen, die jetzt in Beobachtung des Arztes oder der Klinik kommen, leichter Natur und entbehren so häufig typischer Krankheitssymptome, daß erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten sich ergeben können. Das Hauptinteresse ist von der *Diagnose zur Frühdiagnose* hingelenkt worden und darauf gerichtet, die eigentliche Bleivergiftung zu verhindern. Hierfür eine sichere Grundlage zu finden, hat man nach Symptomen gesucht, die bei fehlenden oder mehrdeutigen klinischen Erscheinungen dennoch die Diagnose einer Bleischädigung gestatten. Die alte Erfahrung, daß das Blei schon sehr früh die hämatopoetischen Organe schädigt, veranlaßte erhöhte Aufmerksamkeit den Veränderungen im peripheren Blut zu widmen, was zu wertvollen diagnostischen Erkenntnissen geführt hat.

Tatsächlich finden wir häufig in den hämatologischen Veränderungen die ersten Zeichen einer Bleieinwirkung, ja oft sind es Kranke mit negativem klinischen Befund, deren Blutbild eine Bleischädigung wahrscheinlich macht. —

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer klinischen Untersuchung von 35 Bleikranken. Es handelte sich bei unserem Material fast ausnahmslos um chronische und subchronische Fälle gewerblicher Bleierkrankung. Die Mehrzahl unserer Patienten waren Männer im mittleren Lebensalter, vereinzelt auch Frauen.

Bei unserer Untersuchung kam es uns nicht darauf an, eine *berufliche* Trennung unserer Kranken vorzunehmen oder *gewerbliche* Be-

ziehungen der Bleivergiftung zu ermitteln. Ebensowenig lag uns an einer systematischen Differentiierung zwischen Fällen von Bleiaufnahme, Bleieinwirkung und Bleivergiftung, weil wir überzeugt sind, daß durch Laboratoriumsbefunde allein eine solche Trennung nur selten möglich sein wird und hier der klinischen Untersuchung die hervorragendere Rolle zukommt. Wir waren in der Hauptsache bestrebt, alle spezifisch durch Berührung mit Blei verursachten Veränderungen des Blutbildes festzustellen, ihre Zusammenhänge zu ermitteln und ihre diagnostische Bedeutung zu würdigen.

Dabei sind wir insofern systematisch verfahren, als wir bei Besprechung der morphologischen Blutelemente die Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen trennen und auch innerhalb dieser Gruppen eine systematische Betrachtungsweise in den Vordergrund rücken mußten. Dennoch haben wir uns bemüht, chronologische, genetische und ätiologische Faktoren nicht unberücksichtigt zu lassen und den Symptomen je nach ihrer Wertigkeit innerhalb der einzelnen Systeme eine gebührende Stellung einzuräumen.

Erythrocytäres Blutbild.

Eine der ältesten sichtbaren Erscheinungen der Bleivergiftung ist die Blässe. Sie wurde früher ausschließlich auf eine Schädigung des erythropoetischen Apparates zurückgeführt, während wir heute wissen, daß ihre Ursache oft ein durch das Gift bedingter Gefäßkrampf ist, und wir nicht immer in der Lage sind, erniedrigte Hämoglobin- und Erythrocytenwerte nachzuweisen. Entgegen der allgemeinen Auffassung wird sogar von einzelnen Autoren (*Shie* u. a.) nur der Vasokonstriktion eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der saturninen Bleichsucht zugesprochen. Eine Schädigung des Blutes und der blutbildenden Organe wird jedoch von keiner Seite geleugnet.

Als Folge der Bleieinwirkung wird häufig eine Verminderung des Blutfarbstoffgehaltes und der Zahl roter Blutkörperchen beobachtet. Die mannigfaltigen Veränderungen an den Erythrocyten (Basophilie, vitale Granulation u. a.), die auch bei anderen Bluterkrankungen festgestellt werden, sind nur zum Teil einer spezifischen Wirkung des Bleis zuzuschreiben, im wesentlichen aber auf die anämische Reaktion des Knochenmarks zurückzuführen. Nur das quantitative Verhalten dieser Zellen, der Zeitpunkt ihres Auftretens und ihre Beziehungen zueinander zeigen Besonderheiten, die in vielen Fällen einen Schluß auf das ursächliche Moment der Bleischädigung gestatten.

Die Beurteilung des Hämoglobingehaltes der roten Blutkörperchen ist wegen der schon physiologisch schwankenden Blutfarbstoffwerte oft sehr erschwert. Die normale Hämoglobinmenge ist von vielen Faktoren abhängig und wird daher nicht von allen Autoren einheitlich angegeben.

Bei der Untersuchung Bleikranker bewertet *Schönfeld* einen Hämoglobingehalt unter 95% als krankheitsverdächtig, während *Schilling* und *Hirschfeld* eine physiologische Breite von 90—100% Hämoglobin anerkennen und der Überschreitung dieser Zahlen um einige Prozent keine Bedeutung beimessen. *Nägeli* hält erst Werte unter 80% für pathologisch (ebenso *Levin* und *Chajes*).

Die Häufigkeit einer Hämoglobinsenkung als Folge der Bleieinwirkung ist nur bei dauernder Kontrolle der mit Blei in Berührung kommenden Personen zu ermitteln, da die Möglichkeit des Wiederverschwindens einer durch das Gift verursachten Blutfarbstofferniedrigung selbst bei fortdauernder exogener Bleischädigung besteht. *Legge-Goadby* beobachtet bei beginnender Intoxikation immer verminderte Hämoglobinwerte der Erythrocyten, die später infolge Toleranzerhöhung meist zur Norm zurückkehren und nur in besonders disponierten Fällen weiter fortschreiten.

Der Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen wird von uns mit Hilfe des Authenriethschen Keilhämoglobinometers ermittelt. Die Häufigkeit und den Grad der Blutfarbstoffverminderung unserer Bleikranken veranschaulicht Tab. 1.

Tabelle 1.

Hämoglobin %	Patienten Zahl
Über 90	14
80—90	7
70—80	4
60—70	4
Unter 60	5

Insgesamt weisen 13 Patienten einen Hämoglobingehalt von weniger als 80% auf. Diese verteilen sich auf 9 Kranke unter 70% und 4 zwischen 70—80% Hb.

Über die Häufigkeit der Blutfarbstoffverminderung bei bleigeschädigten Personen berichten *Seitz* und *Matussewitz*. *Seitz* stellte unter 150 Fällen in 24% einen Hämoglobinwert unter 80% fest, und *Matussewitz* findet bei einer größeren Untersuchung in 20% pathologische Veränderungen des Hämoglobingehaltes roter Blutkörperchen.

Die Stärke der Blutfarbstoffverminderung ist im allgemeinen keine hochgradige (*Nägeli*, *Meyer*, *Seitz* u. a.). *Kretschmar* beobachtet unter 100 Bleiarbeitern keinen Wert unter 70% Hb., und *Teleky* hat selbst bei schweren Vergiftungen meist 70—80% Hb. feststellen können. *Legge-Goadby* findet nach Bleieinwirkung durchschnittlich sogar 75 bis 80% Hb. Eine Senkung des Hämoglobingehaltes der Erythrocyten auf 50% und weniger ist bei der Bleiintoxikation sehr selten. Wir haben in 9 Fällen weniger als 70% Hb. ermittelt und stimmen mit

Levin überein, der die Grenzen, innerhalb derer sich die Hämoglobinverminderungen zu halten pflegen, mit 60—80% angibt.

In extremen Fällen kann jedoch auch nach Bleischädigung eine beträchtliche Verminderung des Blutfarbstoffes eintreten. *Legge-Goadby* hat Kranke mit nur 35% Hb. wiederholt beobachtet und von *Matussewitz* werden ähnliche Befunde mitgeteilt. Der niedrigste von uns ermittelte Hämoglobinwert beträgt 47%.

Als Mittelwert aus der Summe aller Beobachtungen berechnen *Baader* einen Hämoglobingehalt der Erythrocyten von 80%, *Schönfeld* von 86% und wir von 85%. Wir messen der Bestimmung des durchschnittlichen Blutfarbstoffgehaltes keine besondere Bedeutung bei, weil dieser Wert allein nur wenig über das Verhalten des Hämoglobins bei der Bleivergiftung aussagt und leicht zu falschen Schlüssen verleiten könnte.

Über die Abhängigkeit des Hämoglobins von der Schwere der Erkrankung sind die widersprechendsten Ansichten verbreitet. *Levin* sieht nur sehr selten eine Verminderung des Blutfarbstoffes mit der Stärke der Bleischädigung parallel gehen, während *Gelman* sie als wertvolle, der Schwere der Bleivergiftung proportionale Erscheinung betrachtet. Wir haben in schweren Fällen häufig eine stärkere Hämoglobinherabsetzung feststellen können, möchten sie aber nicht als sicheres Maß für die Schwere einer Bleischädigung empfehlen.

Einzelne Autoren (*Legge-Goadby*, *Matussewitz*) beobachten die Hämoglobinverminderung als erstes Zeichen einer Intoxikation und werten sie als wertvolles Frühsymptom. Dem widersprechen die Befunde, die *Schmidt-Kehl* in einem sorgfältig durchgeführten Selbstversuch erheben konnte. Er weist eine erhöhte Urobilinogenausscheidung im Stuhl und eine Vermehrung gekörnter Erythrocyten im Blut lange vor dem Auftreten einer Hämoglobinerniedrigung nach und lehnt daher mit den meisten Untersuchern ihre Bedeutung als Frühsymptom ab, eine Auffassung, der auch wir zustimmen müssen.

Die Verminderung des Blutfarbstoffes pflegt selbst nach Aufhören exogener Bleischädigung auffallend lange Zeit fortzubestehen. *Schmidt-Kehl* findet in dem erwähnten Selbstversuch erst nach 6 Monaten wieder normale Werte, und auch *Gelman* betont die Beständigkeit der Hämoglobinerniedrigung.

Im allgemeinen geht mit der Abnahme des Hämoglobins auch eine Verminderung der Zahl roter Blutkörperchen einher. Sie hält sich bei der Bleivergiftung gewöhnlich in mäßigen Grenzen. Untersuchungen, die von *Berger* an 318 Bleiarbeitern ausgeführt wurden, ergaben im Kubikmillimeter keinen Wert unter 4000000 Erythrocyten. *Levin* hat bei Bleiintoxikation als niedrigsten Befund 2,8, *Limbeck* 2,2 Millionen Rote gesehen. Weniger als 3,3 Millionen Erythrocyten haben wir niemals nachweisen können.

Eine Parallelität zwischen der Stärke der Hämoglobinsenkung und der Verminderung der Zahl roter Blutkörperchen besteht nicht. Der Hämoglobingehalt ist meist stärker gesunken als die Erythrocytenzahl, doch wird in einzelnen Fällen auch ein entgegengesetztes Verhalten beobachtet.

Gesetzmäßige Beziehungen beider Erscheinungen können nur durch lange Zeit fortlaufende Untersuchung an demselben Kranken ermittelt werden. *Schmidt-Kehl* stellt eine Parallelität zwischen Hämoglobin- und Erythrocytenabnahme nur im Beginn der Erkrankung fest, während er später bei weiter sinkendem Hämoglobingehalt wieder ansteigende Erythrocytenwerte nachweisen kann. Über ähnliche Beobachtungen berichtet *P. Schmidt.*

Das quantitative Verhalten des Blutfarbstoffes zur Zahl roter Blutkörperchen wird durch Bestimmung des Färbeindex deutlich und gestattet eine schnelle Orientierung über den Charakter der Anämie. Die Beobachtung, daß die Bleivergiftung meist mit einem Hämoglobinindex unter 1 einhergeht, wird allgemein bestätigt. Der häufigste Befund ist nach *Mayers* nur wenig unter 1, nach *Seitz* unter 0,9. Wir haben einen durchschnittlichen Färbeindex von 0,85 ermittelt. Als niedrigsten Wert finden wir 0,59, als höchsten 1,0.

Während *Nägeli* beim Saturnismus nur einen hypochromen Index beobachtet, wird von *Zadek* auf das seltene Vorkommen einer hyperchromen Anämie hingewiesen. *Lewin* bestätigt letztere Auffassung und lehnt es mit *Zadek* ab, eine Bleiintoxikation wegen eines erhöhten Färbeindex auszuschließen. Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen Perniciosa und Bleivergiftung werden sich dennoch nur selten ergeben, da die übrigen hämatologischen Erscheinungen eine Abgrenzung meist sicher gestatten. Die Ähnlichkeit beider Anämieformen wird neuerdings von *Duesberg* besonders hervorgehoben, der sie als „Anämien mit gestörter Regeneration" solchen mit „gesteigerter Regeneration" gegenüberstellt.

Die Notwendigkeit, auf die Genese der Bleianämie einzugehen, ergibt sich aus ihrer Bedeutung sowohl für die Diagnose der Bleiintoxikation als auch für alle morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen. In den Erklärungsversuchen für die Ursache der Bleianämie stehen sich seit langem zwei entgegengesetzte Anschauungen gegenüber. *Schmidt* und *Barth* sind die bedeutendsten Vertreter derjenigen Schule, die in der Anämie den Ausdruck einer toxischen Schädigung des Knochenmarks sieht. Diese Autoren lehnen die Möglichkeit einer peripheren Zerstörung der roten Blutkörperchen durch das Blei ab, geben aber eine schnellere Auflösung der unreifen, vorzeitig in die Blutbahn geschleuderten gekörnten Elemente zu. Von den meisten Untersuchern wird, ebenso wie von uns, der unmittelbaren

Schädigung des Knochenmarks keine entscheidende Bedeutung zugesprochen, und die Anämie mit einer Zerstörung der im peripheren Blut kreisenden reifen und unreifen Erythrocyten erklärt. *Gelman* begründet die Ansicht von dem hämolytischen Abbau der Erythrocyten mit der gesteigerten Urobilinogenmenge im Stuhl und im Urin, mit der Vermehrung des anhepatischen Bilirubins im Serum und der erhöhten Hämatoporphyrinbildung. *Aub ant Fairhall* sehen als Folge der peripheren Bleiwirkung Oberflächenveränderungen an den roten Blutkörperchen, die diese unelastischer und leichter zerstörbar machen. Experimentell beobachtet *Rauch* im Tierversuch zwischen normalen Erythrocyten Trümmer roter Blutkörperchen und betrachtet sie als Beweis der destruktiven Bleiwirkung.

Einen vermittelnden Standpunkt nimmt *Schmidt-Kehl* ein. Er hält eine primär schädigende Wirkung des Giftes auf die kernhaltigen roten Stammzellen für sicher und betont daneben die direkte Einwirkung des Bleis auf die kreisenden roten Blutkörperchen.

Wird im allgemeinen als Folge einer Bleischädigung meist eine Verminderung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte angetroffen, so darf bei beginnender Giftwirkung die Möglichkeit ihrer Vermehrung nicht außer acht gelassen werden. *Kogan* und *Smirnova* gelingt es, im Tierexperiment durch kleine Bleidosen eine anfängliche Erhöhung der Erythrocytenzahl mit Steigerung des Blutfarbstoffgehaltes zu erzielen, und *Seitz* beobachtet unter 90 untersuchten Schriftgießern, die allerdings durch gleichzeitige Antimonwirkung einer kombinierten Schädigung ausgesetzt waren, in 35% Werte von über 5,5 Millionen Roter im Kubikmillimeter. Auch *P. Schmidt* vermutet in den ersten Stadien der Bleivergiftung eine Polyglobulie, die er eingehender Untersuchung empfiehlt.

Wir konnten in 2 Fällen, die klinisch und hämatologisch als Bleiintoxikation sichergestellt waren, eine deutliche Erhöhung der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte ermitteln. Zu diesen gesellt sich eine dritte Beobachtung, deren Zugehörigkeit zur Bleischädigung wahrscheinlich ist. Als Maximalzahlen beobachteten wir 7 Millionen Erythrocyten und 115% Hb. Man wird aber bei Beurteilung der Bleipolyglobulie schon hochnormale Werte berücksichtigen und diese häufig in Beziehung zur Giftwirkung bringen müssen.

Die Gründe, die zum Auftreten einer Polyglobulie führen, sind noch nicht hinreichend geklärt. Bei geringer Bleiwirkung kann (nach *P. Schmidt*) eine toxische Reizung des Knochenmarks vor der Lähmung eine Steigerung der Erythropoese herbeiführen. *Nägeli* beobachtet nach peripherer Zerstörung roter Blutkörperchen häufig eine anfänglich überschießende Regeneration, die als reparative Polyglobulie in Erscheinung tritt. Daneben muß bei geringgradiger Giftwirkung eine

Verlängerung der Zirkulationsdauer der Erythrocyten wegen Hemmung ihrer physiologischen Zerstörbarkeit in Betracht gezogen werden.

Weder der Blutfarbstoffgehalt noch die Erythrocytenzahl weisen — wie unsere Untersuchung bestätigt hat — für die Bleivergiftung pathognomische Verhältnisse auf. Es empfiehlt sich daher, sie nur im Rahmen der übrigen Veränderungen der roten Blutkörperchen zu bewerten.

Polychromasie.

Die Polychromasie ist eine Erscheinungsform roter Blutkörperchen, die häufig bei der Bleivergiftung beobachtet wird. Polychromatische Erythrocyten haben die Fähigkeit, sich neben sauren auch mit basischen Farbstoffen zu färben, eine Eigenschaft, die den normalen Blutzellen nicht zukommt. Daher wird beim Gesunden nur eine geringgradige — $^1/_2$—1% —, meist gar keine Polychromasie angetroffen (*Nägeli*).

Die frühere Ansicht, daß die polychromatischen Erythrocyten Degenerationsprodukte darstellen (*Ehrlich*, *Gabritschewski*), ist überholt. Heute werden sie fast allgemein als jugendliche normale Blutkörperchen angesehen, die physiologisch im Knochenmark und embryonalen Blut stark vermehrt sind, deren gehäuftes Auftreten beim Erwachsenen aber immer ein Zeichen regenerativer Knochenmarkstätigkeit ist. Neben Vitalgranulierung und Sauerstoffzehrung ist die Polychromasie der feinste Indicator einer regenerativen Anämie.

Ihr Vorkommen beschränkt sich nicht nur auf verminderte Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, sondern man findet sie bei allen Zuständen, die bei gesteigertem Blutverbrauch dennoch mit waagehaltender Regeneration einhergehen (*Volk*). Daher müssen wir diesen Faktor bei Beurteilung der mit normalen und erhöhten Hämoglobin- und Erythrocytenwerten einhergehenden Bleischädigungen voll berücksichtigen.

Auch geringgradige Reize vermögen schon eine hochgradige Polychromasie herbeizuführen, was *Scharlan* bei Kaninchen durch Einatmen von Kohlen- und Zementstaub hat nachweisen können.

Zur Untersuchung auf polychromatische Blutkörperchen haben wir die Methode des „dicken Tropfens" und den nach Fixation gefärbten dünnen Ausstrich verwendet. Dabei muß auf die Schwierigkeit der Differentiierung der poly- von den orthochromatischen Erythrocyten hingewiesen werden, die auch von *Morawitz* und *Seitz* hervorgehoben wird.

Über das Vorkommen der Polychromasie bei Bleivergiftung berichten *Heim* und *Agasse Lafont*. Sie fanden bei 100 Untersuchten in 21% eine deutliche Vermehrung der polychromatischen Zellen. Wir haben sie im dünnen Ausstrich nur 4mal nachweisen können. Dagegen war der positive Befund im „Dicken Tropfen" häufiger und eindeutiger.

Nach dieser Methode zeigten: sicher pathologische Polychromasie 11 Fälle, angedeutete pathologische Polychromasie 4 Fälle. Demnach wurde bei 15 Kranken eine Vermehrung der polychromatischen Erythrocyten festgestellt. Unter diesen müssen die beiden Patienten mit hohen Hämoglobin- und Erythrocytenwerten hervorgehoben werden, bei denen sich ebenfalls eine hochgradige Vermehrung der polychromatischen Zellen zeigte.

In neuester Zeit ist von verschiedenen Autoren angeregt worden, Polychromasie und basophile Punktierung gemeinsam bei der Feststellung der Bleischädigung zu bewerten. *Koch* schlägt vor beide als „Granulopolychromate" zusammenzufassen und ihre getrennte Zählung aufzugeben, da ein wesentlicher Unterschied beider Erscheinungen nicht besteht. Auf Grund ausgedehnter Untersuchungen halten auch *Brückner* und *Spatz* Polychromasie und basophile Granulation für identisch. Von klinischer Seite spricht sich *Levin* für einen genetischen und substantiellen Zusammenhang dieser Erythrocytenveränderungen aus.

Uns erscheinen solche theoretische Erwägungen für die Diagnostik der Bleivergiftung weniger bedeutungsvoll als die Frage nach dem zeitlichen Auftreten der Polychromasie. *Vaindrach* trifft die polychromatischen Elemente schon vor jeder anderen Blutveränderung an und *Mayer* behauptet ihre regelmäßige Vermehrung noch vor Auftreten der Punktierten. Experimentell bestätigt wird diese Anschauung durch die Kochschen Meerschweinchenversuche. *Koch* weist auch auf das konstantere Vorkommen der Polychromasie hin und hält sie, ebenso wie *Vaindrach*, für ein Frühsymptom der Bleivergiftung. Wir haben wiederholt polychromatische Erythrocyten bei fehlender basophiler Granulation beobachten können, während *Bürgel* bei seinen Untersuchungen häufiger basophile Punktierung antrifft.

Bei fortgeschrittener Giftwirkung findet *Nehring* im Tierversuch beide Formen gleichzeitig Eine zahlenmäßige Paralellität der polychromatischen und punktierten roten Blutkörperchen ist von *Freifeld*, *Kogan* und *Smirnova* bestritten worden Im Gegensatz hierzu wird besonders von klinischer Seite (*Nägeli*, *Levin*) auf ein häufiges und gesetzmäßiges Zusammentreffen beider Erscheinungen hingewiesen Wir haben meist ein gleichsinniges Verhalten der polychromatischen und punktierten Erythrocyten festgestellt und dies am deutlichsten bei gleichzeitiger Betrachtung im „Dicken Tropfen" beobachten können.

Für die Erkennung einer Bleischädigung ist das Vorkommen der Polychromasie bei vielen Erkrankungen und Anämien differentialdiagnostisch wichtig. Dabei darf wegen der häufigen Notwendigkeit zwischen Ulcusschmerzen und abdominellen Bleiintoxikationsbeschwerden zu entscheiden, eine Mitteilung *Volks* nicht unerwähnt bleiben,

der bei latent blutenden Ulcus duodeni vermehrte Polychromasie findet.

Vielen konträren Befunden entsprechend hat die Polychromasie als Symptom einer Bleischädigung die verschiedenartigste Bewertung erfahren. *Lehmann* negiert ihre Bedeutung und wird darin von *Fleckel* unterstützt, der sie bei Arbeitern einzelner Betriebe, die nicht mit Blei in Berührung kommen, konstant nachweisen konnte. Im Gegensatz zu ihnen hält *Schönfeldt* an ihrer diagnostischen Bedeutung fest und betont mit *Vaindrach* ihren Charakter als Frühsymptom.

Uns hat sich die Polychromasie in verdächtigen Fällen als guter Wegweiser bewährt, ohne jedoch die Bedeutung eines dubiösen Initialsymptoms zu übersteigen.

Vitale Granulierung.

Seit mehreren Jahren wird die Vitalfärbung immer häufiger zur Diagnose der Bleivergiftung herangezogen. (*Seitz, Bruckner, Schilling* u. a.) Mit ihrer Hilfe gelingt es, in einzelnen roten Blutkörperchen punktförmige Gebilde zur Darstellung zu bringen, die mit den üblichen Methoden — Lufttrocknung, Fixation — nicht sichtbar gemacht werden können. Als morphologische Grundlage dieser Strukturen ist die Substantia granulo-filamentosa anzusehen. Sie stellt einen Rest des ursprünglichen Blutzellprotoplasmas dar und verschwindet mit Reifung der Erythrocyten (*Seyffert*). *Nägeli* unterscheidet eine feinere Randgranulierung der Vitalgefärbten von den gröber und reichlicher Granulierten, von denen letztere auf eine intensive Knochenmarksreaktion hinweisen sollen. Für die Beurteilung der Bleischädigung hat diese Differenzierung keine erhebliche Bedeutung erlangt, und auch wir pflegen sie für die Diagnose des Saturnismus nicht zu berücksichtigen.

Von den vielen Vitalfärbungsmethoden (*Pappenheim, Bibergeil, Sabrazès*) haben wir uns für die von *Schilling* angegebene „Feuchte Kammermethode" entschieden, ohne jedoch seine *kombinierte* Brillantkresylblau-Giemsafärbung anzuwenden. Bei der von uns gepflegten primären Brillantkresylblaufärbung muß Einfachheit und Schnelligkeit besonders gerühmt werden. Mit einem dünnen Glasstab verstreichen wir alkoholische Brillantkresylblaulösung gleichmäßig über den gut gereinigten Objektträger, lassen ihn lufttrocknen — was innerhalb einiger Sekunden einzutreten pflegt — und streichen einen kleinen, aus der Fingerbeere entnommenen Blutstropfen mit einen geschliffenen Deckglas über diesen Objektträger aus. Das Präparat wird dann sofort in eine Petrischale, die mit feuchtem Fließpapier ausgekleidet ist, für 3 Minuten gelegt und nach Lufttrocknung innerhalb weniger Stunden untersucht. Mit dieser Methode gelingt es uns, die vitale Körnelung sehr schön zur Darstellung zu bringen und die Zahl vital-

granulärer Erythrocyten mit einiger Sicherheit prozentual zu bestimmen.

Über die Natur der Granulierung ist eine hinreichende Einigung bisher noch nicht erzielt worden, doch neigt man heute immer mehr der von *Nägeli*, *Hirschfeld*, gegenüber *Schilling*, *Seyffert* vertretenen Ansicht zu, daß die vitalen Körnelungen substantiell andere Elemente sind, als die polychromatischen und basophilen Punktierungen. Der Nachweis der Verschiedenheit beider Substanzen wird durch die Möglichkeit erbracht, in demselben Blutkörperchen neben vitalgefärbten auch polychromatische und basophil getüpfelte Zellen sichtbar zu machen und auch von gegnerischer Seite anerkannt. Es wird aber auf die Wahrscheinlichkeit hingewiesen, daß durch die *Vitalfärbung* nicht *alle* basophilen und polychromatischen Elemente sichtbar gemacht werden, und damit das Nebeneinander beider Erscheinungen erklärt.

Viele Autoren (*Seitz*, *Nägeli* u. a.) sehen im Auftreten vitalgranulierter Erythrocyten das erste und sicherste Zeichen einer Knochenmarkreizung und nehmen einen vollkommenen Paralellismus zwischen dem Grade der Erythropoese und der Zahl der Vitalgefärbten an. Die starke Vermehrung dieser jungen Regenerationsformen der roten Blutkörperchen, die beim Neugeborenen (*Luzzato*) und im embryonalen Blut und Knochenmark angetroffen wird, bestätigt diese Auffassung.

Um das quantitative Verhalten der Vitalgranulierten bei Bleischädigung sicher bewerten zu können, ist es notwendig, auf ihr Vorkommen im Blut des gesunden Erwachsenen hinzuweisen. *Nägeli* und *Seyffert* geben als physiologische Zahlen 1000—2000 vitalgranulierte Erythrocyten auf eine Million rote Blutkörperchen an und halten Werte, die darüber hinausgehen, für pathologisch, während *Seitz* bis $5‰$ Vitalgefärbte als Normalzahl gelten läßt. Von *Bruckner* wurden eingehende Untersuchungen an 50 gesunden Personen mit folgendem Resultat angestellt:

38 Fälle	. . . . .	$1—3‰$ V.E.
8 „	. . . . .	$3—4‰$ V.E.
4 „	. . . . .	$4—5‰$ V.E.

Bruckner schlägt daher vor, 1000—5000 Vitalgefärbte pro Million Rote als physiologische Schwankungsbreite anzuerkennen. Höhere Werte finden *Cunningham* mit $8‰$ als oberste Normalgrenze und *Fleckel*, der erst Zahlen über $10‰$ als pathologisch wertet. Die Verschiedenheit der Angaben erklärt sich einerseits durch die Mühe und Eintönigkeit der Auszählung, andererseits durch die Schwierigkeit, Kunstprodukte von der vitalen Körnelung sicher zu unterscheiden. Die Mehrzahl der Autoren mißt dem Befund von $1—5‰$ Vitalgranulierten keine besondere Bedeutung bei und hält dem Vorschlag *Schmidt-Kehls* folgend, $3‰$ für den Mittelwert. Wir müssen gestehen, trotz sorg-

fältigster Untersuchung vereinzelt höhere Werte auch bei Gesunden festgestellt zu haben und setzen ihre obere normale Grenze auf 8‰ fest.

Bei Bleikranken trifft man als Ausdruck einer Kochenmarksreizung bzw. einer regenerativen Anämie häufig eine beträchtliche Zunahme vitalgranulärer Erythrocyten. Unsere pathologischen Befunde verteilen sich auf:

Über 8% in 23 Fällen
„ 15% „ 13 „
„ 30% „ 6 „

Die sechs zuletzt angeführten Fälle gehören ausnahmslos zu den schweren Bleiintoxikationen, während physiologische Zahlen Vitalgefärbter nur bei leichteren Erkrankungen festgestellt wurden.

Zum vermehrten Auftreten Vitalgranulierter sind keineswegs immer erniedrigte Hämoglobin- oder Erythrocytenwerte notwendig, was aus folgender Aufstellung ersichtlich ist.

Tabelle 2.

Patient	Hämoglobin %	Erythrocyten pro cmm	Vitalgranulierung %
E. B.	106	6,0	14
H. K.	93	4,8	62
E. Z.	103	5,4	12
P. F.	90	5,2	18
K. K.	90	5,0	15
L. W.	90	5,1	16
K. R.	115	5,8	14

Einen Vergleich zwischen dem Hämoglobingehalt der Erythrocyten einerseits, der Stärke und Häufigkeit der Vitalgranulierung andererseits liefert Tab. 3.

Tabelle 3.

Hämoglobin %	Vitalgranuläre Erythrocyten	
	über 10%	über 20%
Über 90	8 Pat.	—
80—90	4 „	1 Pat.
70—80	1 „	2 „
60—70	5 „	4 „
Unter 60	2 „	1 „

Diese Befunde bestätigen, daß bei der Bleivergiftung eine pathologische Zahl Vitalgranulärer noch vor nachweisbarer Anämie in Erscheinung treten kann, ja sogar bei erhöhten Hämoglobin- und Erythrocytenwerten anzutreffen ist.

Daneben finden wir, wie auch *Gelman* betont, bei zunehmender Anämie häufig steigende Mengen vitalgranulärer roter Blutkörperchen.

Mit Besserung der Anämie pflegt gewöhnlich auch ihre Zahl zu sinken, doch konnten wir in vereinzelten Fällen ein ganz unregelmäßiges Verhalten beobachten.

Wir haben schon oben das frühe Auftreten polychromatischer Erythrocyten im Verlaufe einer Bleivergiftung festgestellt und müssen diese Erscheinung bei der Bewertung der Vitalgranulierten um so mehr betonen, als letztere nach Bleieinwirkung meist noch vor den polychromatischen Blutkörperchen angetroffen werden. In 2 Fällen konnten wir bei fehlender Polychromasie eine stark erhöhte Vitalfärbung beobachten. Zwei weitere Fälle zeigten trotz hochgradiger Vitalgranulierung nur wenig ausgesprochene Polychromasie. Ein entgegengesetztes Verhalten haben wir niemals nachweisen können.

Noch mehr tritt der Charakter der Vitalgranulierten als Frühsymptom im Vergleich zu den basophil getüpfelten Erythrocyten in Erscheinung. 23 positiven Befunden standen nur 13 Fälle mit basophiler Punktierung gegenüber, während wir eine Vermehrung getüpfelter Erythrocyten ohne gesteigerte Vitalgranulierung nie feststellen konnten.

Eine direkte zahlenmäßige Parallelität zwischen Vitalgranulierten einerseits, Polychromatischen und Basophilpunktierten andererseits besteht also nicht (ebenso *Bruckner*). Doch können wir bei fortgeschrittener Erkrankung meist beide gleichzeitig antreffen und häufig ein quantitativ gleichmäßiges Verhalten beobachten. Tab. 4 soll dies bestätigen.

Tabelle 4.

Patient	Vitalgranulierung ‰	Polychromasie	Basophile Punktierung
F. S.	36	+++	+++
Ch. B.	36	+++	+++
A. S.	49	+++½	+++
H. K.	80	+++	+++
W. K.	30	+++	+++
P. F.	18	++½	++
K. R.	14	++½	++
E. R.	13	+++	++½

Die Beziehungen der Vitalgranulierten zu den verschiedenen Erythrocytenveränderungen, die für die Beurteilung der Bleischädigung recht aufschlußreich sein können, sind differentialdiagnostisch von nur untergeordneter Bedeutung. Doch ist es notwendig, das Vorkommen vitalgefärbter Erythrocyten bei anderen Erkrankungen zu betonen. Wir haben eine erhebliche Vermehrung der Vitalgranulären bei schwerer sekundärer Anämie, beim Morbus Biermer nach Leberdiät, beim hämolytischen Ikterus häufig angetroffen. Eine Differentialdiagnose zwischen diesen Erkrankungen und der Bleivergiftung wird jedoch nur selten in Frage kommen. Schwieriger ist die Abgrenzung

einer durch Bleiintoxikation gesteigerten Zahl vitalgranulierter Erythrocyten von der Vermehrung, die diese Blutkörperchen bei manchen Tumoren und chronischen Vergiftungen — Neosalvarsanarbeiter, Gießer — erfahren. Daneben dürfte eine Zunahme Vitalgranulierter durch ganz geringe Reize auch beim Menschen nicht außer acht gelassen werden, wie es *Maurer* und *Mileff* experimentell bei Ratten durch Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne und Hunger haben nachweisen können.

Trotz der genannten Einschränkungen ist der diagnostische Wert der Vitalgranulierung für die Bleivergiftung bedeutend. Ihre Vermehrung wird von uns, wie von vielen Untersuchern (*Seitz*, *Fleckel* u. a.) als wertvolles Symptom gewertet, das uns die beginnende Bleischädigung noch vor anderen klinischen und hämatologischen Erscheinungen ankündigen kann und auch bei fortgeschrittener Erkrankung häufig stark vermehrt anzutreffen ist. Wir halten daher im Gegensatz zu manchen Autoren (*Levin*, *Chajes*) die gleichzeitige Untersuchung auf Polychromasie und Vitalgranulierung zur sicheren Diagnose der Bleivergiftung meist für erforderlich.

Basophile Granulation.

Die basophile Punktierung ist seit über 3 Jahrzehnte das „Non plus ultra" hämatologischer Diagnostik der Bleiintoxikation. Im Jahre 1899 wurde sie von *Hamel* und *Behrend* für die Bleivergiftung entdeckt und galt unter dem Einfluß der Grawitzschen Schule bis vor kurzem als *das* pathognomonische Symptom des Saturnismus.

Die basophile Granulation stellt sich als eine Körnelung im roten Blutkörperchen dar, die die Neigung hat, sich entgegen den übrigen protoplasmatischen Substanzen mit basischen Farbstoffen intensiv zu färben. Wir sehen meist reichlichere und feinere, spärlichere und gröbere Körnchen im Protoplasma der Erythrocyten kombiniert. Ihr Auftreten beschränkt sich nicht nur auf reife Erythrocytenformen, sondern es sind oft kernhaltige, makrocytäre und polychromatische Elemente, die eine basophile Punktierung aufzuweisen haben.

Die Frage der Genese dieser Erscheinung, die für das Verständnis ihrer Vermehrung bei Bleivergiftung nicht zu umgehen ist, wird seit ihrer Entdeckung lebhaft diskutiert und ist bis heute noch nicht restlos entschieden. Die basophile Granulation galt früher fast allgemein als rein degenerative Veränderung. Nach dieser Anschauung (*Grawitz*, *Hamel* u. a.) erfährt das Protoplasma der roten Blutkörperchen im peripheren Kreislauf eine degenerative Umwandlung, deren morphologischen Ausdruck die basophile Körnelung darstellt.

Die Degenerationstheorie kann heute für widerlegt gelten, nachdem *Nägeli*, *Schmidt*, *Askanazy* u. a. durch eingehende klinische und ex-

perimentelle Untersuchungen ihre Unhaltbarkeit nachgewiesen haben. Das massenhafte Vorkommen getüpfelter Erythrocyten im Blute menschlicher Embryonen spricht ebenso wie ihr vermehrtes Auftreten bei posthämorrhagischen Anämien mit großer Sicherheit gegen eine toxisch-degenerative Entstehung. Die Mehrzahl der Autoren sehen in der basophilen Punktierung einen regenerativen Prozeß, der durch eine unphysiologische Reizung des Knochenmarks zustande kommt, und „das Produkt einer embryonalen oder pathologischen Reaktion des Knochenmarks" (*Nägeli*) darstellt.

Von *Schilling, Rauch* werden die getüpfelten roten Blutkörperchen für „*degenerative* Regenerationsformen" gehalten. Obwohl sie die degenerative Komponente ebenfalls betonen, wird auch von ihnen die Möglichkeit einer peripheren Entstehung negiert.

Im allgemeinen herrscht bei den meisten Untersuchern über den wesentlich regenerativen Charakter der basophilen Granulation Einmütigkeit, im Gegensatz zu der sehr umstrittenen Frage ihrer substantiellen Genese. Die älteste Ansicht, zu der sich noch heute namhafte Autoren bekennen (*Schmidt, Nägeli* u. a.), leitet die basophile Punktierung von einer Kernzerstörung ab, die nach *P. Schmidt* von einer Schädigung der im Knochenmark lagernden roten Stammzellen durch zirkulierendes Blei herrührt. Die Kerne dieser Zellen fallen einer „langsamen Nekrobiose unter Symptomen einer Dekomposition" (*P. Schmidt*) anheim, und lassen so die basophilen Körnelungen sichtbar werden. *Volk*, ein Anhänger der Karyogenese, lehnt dagegen ihre Entstehung durch unmittelbare Bleieinwirkung auf das Knochenmark ab und sieht in der Basophilie lediglich den Ausdruck einer myelogenen Reizung durch *Hämoglobinzerfallsprodukte*, die durch die destruierende Wirkung des Bleis auf die roten Blutkörperchen im peripheren Kreislauf eine beträchtliche Steigerung erfahren. Die karyogene Theorie erfährt durch *Koch*, der an den Erythrocyten bleivergifteter Meerschweinchen Brückenbildung vom Kern zu den Körnelungen nachweisen konnte, ihre experimentelle Bestätigung.

Die Möglichkeit einer nucleären Genese wird von *Schilling* bestritten und die Wahrscheinlichkeit spongioplastischer Entstehungsweise betont. Die basophile Punktierung stellt eine „Umwandlung und Verklumpung polychromatischen Protoplasmas unreifer Erythrocyten" dar (*Schilling, Rauch, Pappenheim*).

Neuerdings betrachtet *Kretschmar* die Erythrocytenhülle als die Muttersubstanz der Granulationen, deren Menge von dem quantitativen Verhältnis und der kolloidchemischen Bindung des Eiweißlipoidgemisches der Blutkörperchenhülle abhängt. Durch die Bleiintoxikation tritt eine Umstimmung im Chemismus der Hülle ein, die zum vermehrten Auftreten der getüpfelten Erythrocyten im Blute führt.

Grünefeld und *Keil* sehen in der basophilen Körnelung das Produkt einer chemischen Reaktion zwischen spongioplastischer Grundsubstanz und zirkulierenden Bleiverbindungen. Ihre Auffassung konnte wegen einseitiger Berücksichtigung der Bleierkrankung nirgends durchdringen.

Nicht minder als die Genese der Basophilie hat die Autoren des Saturnismus das Problem ihrer optimalen Darstellungsmöglichkeit beschäftigt. Zahlreiche Arbeiten werden gerade in den letzten Jahren diesen Fragen gewidmet und sollen dazu beitragen, die Unstimmigkeiten über die Häufigkeit basophiler Punktierung bei der Bleivergiftung aufzuklären. Man ist bestrebt, die beste Methode festzustellen und ihr zur Erleichterung wissenschaftlicher und gutachtlicher Tätigkeit allgemeine Anerkennung zu verschaffen. Diese Arbeiten zeigen, welche Bedeutung neben der Färbung der Art der Fixation und Lufttrocknung für die quantitative Leistungsfähigkeit einer Methode zukommt. *Bruckner*, *Seyffert* beobachten unter sonst gleichen Bedingungen nach ausgedehnter Fixation eine geringere Zahl punktierter Erythrocyten, als in den nur kurze Zeit gehärteten Präparaten. Die Befunde getüpfelter Zellen in fixierten und unfixierten Blutbildern sind derart divergent, daß *Engel* darin einen Beweis der Unmöglichkeit ihrer substantiellen Identität sieht, obgleich beide Körnelungen durch die Bleischädigung eine gleichzeitige Vermehrung erfahren.

In gehärteten Präparaten ist das quantitative Verhalten basophiler Erythrocyten in hohem Maße von der Art und Konzentration des Fixationsmittels abhängig. Im allgemeinen wird man mit *Bruckner*, *Schwarz* und *Hefke* zum Härten absoluten Methylalkohol empfehlen, der eine 100proz. Darstellungsmöglichkeit basophiler Granulation ergeben soll. Da durch Fixation eines feuchten Blutausstriches die Zahl der sichtbaren Tüpfelungen stark herabgesetzt wird, ist es notwendig, ihn vorher lufttrocknen zu lassen. Das Optimum der Darstellbarkeit ist unter sonst gleichen Bedingungen nach 5 Minuten Lufttrocknung erreicht (*Brückner*).

Von manchen Autoren (*Seyffert*) wird empfohlen, bei Untersuchung auf Basophilie die unfixierten Präparate den Gehärteten vorzuziehen und auf die guten Resultate des unfixierten dünnen Ausstriches hingewiesen. Letzterer wird von uns nicht verwendet, wohl aber hat sich uns die „Methode des dicken Tropfens", vor deren Färbung mit Giemsalösung keine Fixation eingeschaltet wird, gut bewährt. Ihre Verwendung für die Diagnose einer Bleischädigung wird von vielen Autoren (*Schilling*, *Aiello*, *Schwarz* u. a.) angeregt und in ihrer Brauchbarkeit diese Methode den Ausstrichpräparaten ebenbürtig zur Seite gestellt, von denen sie den Vorzug schnelleren Überblicks und einfacherer Technik hat. Ihr Nachteil liegt in der nicht immer sicheren Beurteilung basophiler Granulationen und deren schlechter Zählbarkeit. Wegen

dieser Einschränkungen hat sie nicht allgemeine Anerkennung gefunden und wird von einzelnen Autoren (*Levin*, *Chajes*) für entbehrlich gehalten. Uns gelingt es mit dieser Methode sehr schnell, eine Differenzierung positiver und negativer Präparate vorzunehmen. Treffen wir im „Dicken Tropfen" auf die punktförmigen Strukturen der basophilen Körnelung, so ist dies uns eine Mahnung zur besonders sorgfältigen Beobachtung der fixierten Ausstriche, die wir gleichzeitig untersuchen.

Zur Färbung der gehärteten Präparate ist eine große Zahl von Methoden angegeben worden, deren jede ihre Anhänger hat, die für sie das Omen bestmöglicher Verwendbarkeit in Anspruch nehmen. Dennoch wäre es im Interesse einer besseren quantitativen Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen wünschenswert, wenn — neben Härtung und Fixierung — auch eine einheitliche Färbemethode allgemeine Anerkennung und Verwendung finden würde (*Teleky*), um so mehr, als es nach den Angaben *Bruckners* sicher zu sein scheint, daß die quantitative Darstellbarkeit punktierter Erythrocyten bei verschiedenen Färbungen um 50% differieren kann. Da eine kritische Würdigung der einzelnen Färbungsmethoden den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde, müssen wir uns darauf beschränken, die gebräuchlichsten Färbungen namentlich anzuführen:

Methylenblau	Färbung nach	*Hamel*
Azur II-Giemsa	„ „	*P. Schmidt*
Boraxmethylenblau	„ „	*Manson*
Manson-Schwarz		
Boraxtoluidinblau	„ „	*Litten-Sussmann*
Panoptische	„ „	*Pappenheim*

Wir verwenden von einzelnen Kontrollfällen abgesehen nur die panoptische Färbung, weil wir mit keiner anderen Methode ein gleichmäßig gutes Bild sowohl der roten wie der weißen Blutkörperchen erzielen und gleichzeitig die meisten Veränderungen im Blutbild beobachten konnten. Mitbestimmend für die Wahl dieser Färbung ist unsere Überzeugung, daß es nicht darauf ankommt, ein Maximum an Granulierten sichtbar zu machen, sondern darauf, daß die tatsächlich Dargestellten auch außerhalb der physiologischen Breite fallen und uns so eine pathologische Reizung anzeigen. Wir können bei krankhafter Vermehrung der Basophilen nach gründlicher mikroskopischer Untersuchung mindestens einige punktierte Erythrocyten nachweisen, die uns trotz geringerer Zahl zur Diagnose der Bleivergiftung gut verwertbar scheinen. Eine Bestätigung erfährt unsere Ansicht durch den meist übereinstimmenden Befund im „Dicken Tropfen".

Die Ansichten über die Menge basophiler Blutkörperchen, die eine Bleivergiftung wahrscheinlich machen, sind noch sehr umstritten.

Als pathologisch wertet *P. Schmidt* einen Befund von über 100 granulierten Erythrocyten pro Million roter Blutkörperchen. *Trautmann* hält die Schmidtsche Zahl für zu niedrig und erhöht sie um das dreifache, während für *Schönfeld* 70 Getüpfelte pro Million schon auf Bleischädigung verdächtig sind. Nach *Nägeli* sind die angegebenen Zahlenwerte zu gering, um mit Sicherheit ihren pathologischen Ursprung zu beweisen. Er beobachtet auffallende Vermehrung dieser Zellen nach ganz geringen Reizen (Genuß von Blutwurst u. a.) und warnt, ebenso wie *Teleky*, vor einer Überschätzung der Resultate der Zählungsmethoden.

Die zahlenmäßige Bewertung der basophilen Granulation ist auch durch ihre Geltung für nur eine *bestimmte* Färbungs- und Fixationsmethode stark eingeschränkt und wird besser durch eine systematisierte Schätzung ersetzt. *Teleky* und *Levin* bevorzugen das folgende auch von uns verwendete Götzlsche Schema zur quantitativen Beurteilung basophiler Tüpfelung.

I.	Negativ	=	— = Keine punktierten Erythrocyten
II.	Vereinzelt	=	(+)= Einige P.E. in jedem Präparat
III.	Spärlich	=	+ = Mehrere P.E. in jedem Präparat
IV.	Mittel	=	++ = In mehreren Gesichtsfeldern 1 P.E.
V.	Reichlich	=	+++ = Fast in jedem Gesichtsfeld 1 P.E.
VI.	Massenhaft	=	++++ = In jedem Gesichtsfeld 1 P.E. und mehr

Spärlich =+ übersteigt schon die Schmidtsche Zahl und könnte daher schon pathologisch gewertet werden. Das Götzlsche Schema hat auch den Vorteil, sich gut mit den Befunden im „Dicken Tropfen" vergleichen zu lassen, indem in beiden Fällen ++++ Massenhaft, +++ Reichlich, ++ Mittel bedeuten und zwischen + und ++ die Grenze zum Pathologischen liegt.

Für wissenschaftliche und klinische Beobachtungen unzureichend und nur für die Praxis bestimmt sind die Vorschriften im Bleimerkblatt des Reichsgesundheitsamtes, nach denen in verdächtigen Fällen erst dann an eine Bleischädigung gedacht werden soll, wenn in 10 Gesichtsfeldern mehr als ein gekörnter Erythrocyt anzutreffen ist. Diese Forderung entspricht einer weit höheren Zahl, als sie von *Schmidt* angegeben wird.

Häufigkeit und Grad der Vermehrung basophil getüpfelter Erythrocyten bei Bleivergiftung haben verschiedenartigste Beurteilung erfahren. *Grawitz* findet bei allen Bleikranken „in auffälliger Regelmäßigkeit und großer Zahl punktierte Rote", und auch *Schönfeld* stellt bei sicherer Bleiintoxikation immer gesteigerte basophile Granulation fest. Im Gegensatz hierzu wird von den meisten Autoren (*Nägeli*, *Levin*, *Chajes* u. a.) auf das häufige Fehlen einer Basophilenvermehrung hingewiesen und auch von uns in vielen Fällen bestätigt. Wir haben

unter 35 Kranken 12mal einen deutlich positiven Befund ermittelt, bei den übrigen Patienten eine Vermehrung der Getüpfelten vermißt. Über ähnliche Untersuchungsergebnisse berichten *Heim* und *Meyer*. In positiven Fällen ist die Zahl punktierter roter Blutkörperchen nicht groß und ihr massenhaftes Auftreten selten (*Nägeli*), während nach *Baader* und *Bürger* bei keiner anderen Erkrankung so hohe Werte angetroffen werden.

Von vielen Untersuchern wird die Abhängigkeit der basophilen Granulation von der Anämie betont und eine Parallelität beider Erscheinungen festgestellt (*Nägeli*). Diese Auffassung hat jedoch keine allgemeine Anerkennung gefunden. *Gelman* beobachtet völlige Unabhängigkeit der Basophilenvermehrung vom Blutfarbstoffgehalt und findet bei demselben Kranken und konstantem Hämoglobinwert zeitweise steigende oder sinkende Zahlen punktierter Erythrocyten. *Bürger*, *Levin*, *Chajes* bestätigen dieses Verhalten, geben aber häufigere Vermehrung basophiler Granulation bei ausgesprochener Anämie zu.

Unter 17 Patienten mit einem Hämoglobingehalt der Erythrocyten von weniger als 81% haben wir 7mal einen positiven Befund ermittelt. 18 Patienten mit über 81% Hb. wiesen nur 3mal eine Vermehrung getüpfelter Blutkörperchen auf. Unsere Untersuchung zeigt das häufigere Vorkommen basophiler Tüpfelung bei anämischen Bleikranken, beweist aber auch, daß eine Vermehrung punktierter Erythrocyten ohne jede Anämie auftreten kann. *Baader* und *Smirnova* halten letzteres für ein sicheres Kriterium der Bleiintoxikation, weil bei allen anderen Erkrankungen eine Vermehrung der Getüpfelten erst nach Hämoglobinverminderung in Erscheinung zu treten pflegt.

Gesetzmäßige Beziehungen der Schwere einer Bleivergiftung zur Zahl punktierter Erythrocyten lehnen die meisten Autoren ab (*Nägeli*, *Teleky* u. a.) und betonen gerade ihr Fehlen bei schwerster Intoxikation. Im Gegensatz hierzu beobachten *Grawitz* und neuerdings auch *Weissbach* ein direkt proportionales Verhalten beider Erscheinungen. *Kretschmar* sieht häufig bei beginnender Giftwirkung eine Parallelität, vermißt sie aber bei ausgesprochener Vergiftung.

Die klinischen Erscheinungsformen einer Intoxikation gestatten ebensowenig wie ihre Schwere einen sicheren Schluß auf das quantitative Verhalten der basophilen Tüpfelung. Dennoch fallen manche Krankheitstypen durch den gleichen, sich häufig wiederholenden Befund auf. Bleiniere, Bleigicht, Bleiarteriosklerose gehen ebenso wie Erkrankungen des Nervensystems (Lähmungen, Parästhesien, Neurasthenie) meist mit einem Fehlen punktierter Erythrocyten einher, deren Ursache in einer besonders langsamen und allmählichen Bleiaufnahme, bei welcher der Reizwert für den erythropoetischen Apparat noch unterschwellig bleibt, zu suchen ist (*Teleky*). Daneben kommt

dem späten Auftreten dieser Erkrankungen — meist Jahre nach Aussetzen der Bleiarbeit — für den Mangel an basophiler Granulation eine wesentliche Bedeutung zu. Auch bei schwerster Vergiftung tritt die Basophilie wegen der akuten, das Knochenmark lähmenden Wirkung des Bleis nicht in Erscheinung. Einen positiven Befund konnten wir bei Bleikrisen (*Gelman*) und den saturninen Anämien mit starker Regenerationstentenz feststellen.

Von zahlreichen Autoren wird die Vermehrung der getüpfelten Blutkörperchen als Initialsymptom der Bleivergiftung gewertet (*Schönfeld, Weissbach* u. a.). Andere Untersucher (*Vigdorczik, Vaindrach, Fleckel*) bestreiten ihre Bedeutung als führendes Frühsymptom und betonen ihr Auftreten gerade bei chronischer Intoxikation. Wir haben meist vor ihrem Erscheinen erhöhte Vitalgranulierung und Polychromasie beobachtet und stimmen mit *Teleky* überein, der die basophile Tüpfelung als Frühsymptom „mit eingeschränkter Zuverlässigkeit" betrachtet.

Bei der diagnostischen Bewertung der basophilen Punktierung für die Bleivergiftung ist uns der *einmalige* negative Befund niemals ausschlaggebend. *H. Lehmann, Speroni* u. a. konnten bei demselben Kranken innerhalb weniger Tage starke Veränderung der Zahl getüpfelter Blutkörperchen nachweisen und den schnellen Wechsel des pathologischen Befundes feststellen. *Levin* und *Chajes* beobachten Aktivierung des Giftes im Organismus des Bleikranken nach Jodgaben und unzweckmäßiger Ernährung und sehen als deren Folge in kürzester Zeit eine Vermehrung der basophilen Granulation.

Die Schnelligkeit, mit der nach Beginn *exogener* Bleieinwirkung das Auftreten punktierter Erythrocyten erfolgt, ist Gegenstand eingehendster Untersuchung. *Schönfeld* findet ihre Vermehrung nach 2, *Trautmann* nach 8—14 Tagen Bleiarbeit. *Key* beobachtete das Erscheinen basophiler Granulation im Blute vergifteter Meerschweinchen schon nach 24 Stunden und wird darin von *Bell* und *Blair* übertroffen, der sie 3 Stunden nach intravenöser Bleiweißinjektion nachweisen konnte.

Die basophile Punktierung verschwindet gewöhnlich 2—4 Wochen nach Aufhören der exogenen Bleiwirkung (*Teleky*), kann aber auch nach 1—2 Monaten, vereinzelt sogar nach 1 Jahr vermehrt gefunden werden (*Kretschmar, Baader*). Das Schicksal der punktierten Erythrocyten ist unbekannt, doch ist ihre vorzeitige Zerstörung in der Milz sicher.

Wie schon oben erwähnt, kann die basophile Granulation schon durch physiologische Reize — Genuß von Hämoglobinpräparaten, Blutwurst u. a. — eine hochgradige Steigerung erfahren und wird dadurch in ihrer diagnostischen Bedeutung stark eingeschränkt. *H. Leh-*

mann hat im Tierversuch nach Einwirkung feuchter Wärme eine pathologische Vermehrung punktierter Erythrocyten beobachtet und auf die Möglichkeit ihres Auftretens bei Arbeitern solcher Betriebe, in denen hohe Wärme- und Feuchtigkeitsgrade entwickelt werden, hingewiesen. Er findet nach peroraler Alkohol-, Kalk- und Zementdarreichung erhöhte Basophilenwerte und auch *Scharlan* gelingt bei Zementarbeitern der Nachweis pathologischer Zahlen. Jedoch haben die Untersuchungen *H. Lehmanns* keine allgemeine Anerkennung gefunden. Bekannt ist das Auftreten basophiler Punktierung bei vielen Blutkrankheiten (Chlorose, Perniciosa, posthämorrhagische Anämie u. a.) und manchen mit Kachexie einhergehenden Erkrankungen, wie Carcinom und Malaria.

Unter angemessener Berücksichtigung dieser einschränkenden Faktoren halten wir bei positivem Befunde die basophile Punktierung für das wertvollste — wenn auch nicht pathognomonische — hämatologische Symptom der Bleivergiftung, dessen Bewertung wegen der anamnestisch meist bekannten Berührung mit Blei noch an Bedeutung gewinnt.

Anisocytose, Poikilocytose, kernhaltige Erythrocyten.

Die Gestaltsveränderungen der Erythrocyten und die kernhaltigen roten Blutkörperchen haben für die Diagnose der Bleivergiftung keine erhebliche Bedeutung erlangt. In einzelnen Veröffentlichungen ist auf ihren prognostischen Wert hingewiesen worden (*Shie* u. a.), obgleich nach allgemeinem Urteil die übrigen hämatologischen Erscheinungen in den meisten Fällen eine sichere Prognose gestatten.

Die Anisomikrocytose ist nach ganz geringer Bleieinwirkung schon frühzeitig nachzuweisen und erscheint im peripheren Blut noch vor den polychromatischen Zellen. Ihre Bedeutung für die Bleiintoxikation wird durch ihr häufiges Auftreten nach anderen geringfügigen Reizen stark eingeschränkt.

Seltener als Mikrocyten sind makrocytäre Zellen im Blut anzutreffen. Sie sind meist polychromatisch oder basophil getüpfelt. Vitale Granulierung hat man an den Makrocyten immer nachweisen können (*Nägeli*).

Die Ansichten über das Vorkommen der Megalocyten und Megaloblasten bei der Bleivergiftung sind nicht einheitlich. *Grawitz* und *Hamel* haben diese Formen häufig gerade bei schweren Bleianämien beobachtet, während *Nägeli*, der die Megalocyten und Megaloblasten nie als Ausdruck der Schwere sondern des Charakters einer Anämie betrachtet, die Möglichkeit ihres Auftretens bei Bleivergiftung ablehnt und ihnen eine absolute Spezifität für die perniziöse Anämie zuspricht.

Im Gegensatz zu den Megalocyten und Megaloblasten, die wir als Folge einer Bleischädigung niemals angetroffen haben, beobachten wir makrocytäre Elemente häufiger, ohne ihrem Befund wesentliche Bedeutung beizumessen.

Kernhaltige Zellen, die nicht selten basophile Punktierung aufweisen (*Rauch*, *Hamel*), sehen wir vereinzelt schon nach geringgradiger Giftwirkung. Zahlreicher können wir sie nur in schweren Fällen nachweisen. Ihr Vorkommen bei der Bleivergiftung wird von *Bürger* bestritten.

Howell-Jolly- und Ringkörper, Reste des erythrocytären Zellkerns, werden bei der Bleiintoxikation selbst bei fehlender Anämie beobachtet.

Als Ausdruck einer intensiven myelogenen Reizung ist die Poikilocytose anzusehen, die nur bei *hochgradigen* saturninen Anämieen auftritt (*Levin*, *Baader*). Sie wird bei stärkerer Blutarmut anderer Genese ebensohäufig angetroffen und ist daher zur Diagnose der Bleivergiftung kaum verwertbar.

Von noch geringerem diagnostischen Interesse ist das äußerst seltene Auftreten der Knochenmarksriesenzellen, das *Nägeli* bei schwerer Bleiintoxikation beschreibt, während die Befunde von Kerntrümmern nach starker Giftwirkung (Rauch) überhaupt keine klinische Bedeutung erlangt haben.

Aus dem Gesagten ist ersichtlich, daß die Bewertung dieser Erscheinungen der roten Blutkörperchen für die Bleivergiftung geringgradig und nur im Rahmen der übrigen hämatologischen Veränderungen möglich ist.

Leukocytäres Blutbild.

Seit 1 Jahrzehnt ist die Bedeutung des weißen Blutbildes für die Diagnose der Bleivergiftung erkannt. Von vielen Seiten wird neuerdings versucht, das früher von den Forschern des Saturnismus so stiefmütterlich behandelte Differentialblutbild zum wesentlichen hämatologischen Untersuchungsobjekt der Bleiintoxikation zu stempeln (*Stickl*, *Fleckel* u. a.).

Die Vernachlässigung des weißen Blutbildes, das bei vielen Erkrankungen ein so zuverlässiger, oft das Fieber übertreffender Indicator sein kann, ist bei der seit langem bekannten hämatologischen Giftigkeit des Bleimetalls und seiner Verbindungen nur schwer erklärlich. Ihr Grund ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß die prägnanteren Erscheinungen an den roten Blutkörperchen die Aufmerksamkeit der Untersucher völlig absorbiert und von den weniger konstanten und schwieriger zu deutenden Veränderungen des weißen Blutbildes abgelenkt haben.

Mit zunehmender Ablehnung der pathognomonischen Bedeutung basophil punktierter Erythrocyten für die Bleischädigung wird nach anfänglicher Zurückhaltung auch von deutschen Autoren auf typische Veränderungen am leukopoetischen Apparat hingewiesen und ihr diagnostischer Wert anerkannt.

Die Erscheinungen am weißen Blutbild, die bei der Bleivergiftung diskutiert werden, sind: Leukocytose, Lymphocytose, Eosinophilie, Monocytose, Linksverschiebung. Von diesen hat die Lymphocytose die größte diagnostische Bedeutung erlangt.

Leukocytose.

Unter Berücksichtigung der täglichen Schwankungen, deren morgendliche und abendliche Differenzen nach *Ellermann* und *Erlandsen* etwa 4000, nach *Nägeli* nur 2000 Leukocyten betragen können, und der Leukocytenvermehrung, die durch Verdauung und körperliche Arbeit verursacht wird, können die divergierenden Untersuchungsergebnisse an den meist ambulant beobachteten Bleigeschädigten nicht verwundern. Für wissenschaftliche Zwecke müssen diese Faktoren ausgeschaltet und eine klinische Untersuchung gefordert werden, die auch uns zu Gebote steht.

Wir machen morgens bei nüchternen, noch im Bett liegenden Patienten unsere Blutentnahmen und erhalten hierdurch gut vergleichbare Resultate Als physiologische Werte gibt *Schilling* 6—8000 Leukocyten im Kubikmillimeter an. Über 8000 Leukocyten werden von ihm schon als Leukocytose bezeichnet, während *Nägeli* von einer Leukocytose erst bei einer Vermehrung von 10000 und mehr Leukocyten spricht.

Unsere Befunde werden durch Tab. 5 gut veranschaulicht.

Tabelle 5.

Über	10000 Leukocyten	4	Fälle
„	8—10000 „	11	„
„	6— 8000 „	9	„
„	5— 6000 „	4	„
Unter	5000 „	4	„

Der höchste von uns gefundene Leukocytenwert betrug 14000 L., der niedrigste 3800 L. Eine Leukocytose (nach *Schilling*) haben wir in 15 Fällen beobachtet.

Eine Parallelität zwischen Leukocytenvermehrung und Hämoglobinverminderung besteht nicht. Doch konnten wir in den 4 Fällen mit Leukocytenwerten von über 10000 2mal stark verminderten Blutfarstoffgehalt nachweisen.

Tabelle 6.

Patient	Hämoglobin %	Leukocyten pro cmm
K. W.	55	10400
L. P.	65	11000
K. H.	80	13000
B. F.	103	14400

Eine Verminderung der Leukocyten finden wir in der Hälfte der Fälle mit niedrigem Hämoglobingehalt kombiniert. Von 8 Patienten mit weniger als 6000 Leukocyten waren 4 anämisch.

Schwere Bleivergiftungen sehen wir meist mit hyper- oder hypoleukocytären Werten einhergehen, doch darf nicht aus verminderten oder vermehrten Leukocytenzahlen auf eine schwere Erkrankung geschlossen werden.

Gesetzmäßige Beziehungen zwischen Leukocytenzahl und Veränderungen an den roten Blutkörperchen, wie basophile Punktierung, vitale Granulation und Polychromasie, haben wir nicht nachweisen können. Bei hochgradiger Vermehrung dieser Regenerationserscheinungen pflegt häufig auch von uns eine pathologische Zahl weißer Blutkörperchen beobachtet zu werden.

Aus unseren Untersuchungen ist ersichtlich, daß tatsächlich in vielen Fällen von Bleischädigung eine mäßige Leukocytose anzutreffen ist. Wir dürfen sie jedoch nicht zu hoch einschätzen und nicht in allen Fällen der Bleiwirkung zuschreiben, wenn wir die Häufigkeit einer Erhöhung der Leukocytenwerte durch ganz geringfügige Reize (Zahncaries, Rhinitis, latente Angina u. a.) in Betracht ziehen. Patienten, bei denen solche Schädigungen offensichtlich waren, haben wir aus dem Kreis unserer kritischen Betrachtungen ausgeschlossen.

Die Beurteilung der quantitativen Leukocytenveränderungen ist nicht einheitlich. *Baader* und *Gelman* lehnen die Möglichkeit einer Beeinflussung der Zahl weißer Blutkörperchen durch Bleischädigung ab, während *Legge-Goadby* und *Maurel* noch vor jedem anderen Zeichen einer Bleivergiftung eine Leukocytose sich entwickeln sehen. Hochgradigste Leukocytenvermehrung hat *Grawitz* bei schwerer Bleiintoxikation beschrieben und spricht sogar von leukämoiden (!) Blutbildern. Im Gegensatz zu ihm beobachtet *Nägeli* selbst bei stärkster Bleianämie nur mäßige Leukocytose — selten über 15000 pro Kubikmillimeter —, während bei leichter Bleischädigung nach seiner Ansicht nur eine geringgradige Steigerung der Leukocytenwerte nachzuweisen ist, die in diesen Fällen meist auf eine Vermehrung der Lymphocyten zurückgeführt wird (*Legge-Goadby*). Die Leukocytose der schweren, anämischen Bleivergiftung ist neutrophiler Natur und hat ihre Ursache in der Anämie. Die Anämie übt einen starken Reiz auf das Knochenmark aus, durch den eine gesteigerte Zellproduktion sowohl der roten als auch der weißen Blutkörperchen angeregt wird.

Unsere Untersuchungen ergeben, daß aus der Leukocytenzahl allein nur in seltenen Fällen die Bleivergiftung auszuschließen, nie aber eine solche zu diagnostizieren ist. Ihre diagnostische Bedeutung für die Bleiintoxikation ist daher nur geringgradig.

Relative Lymphocytose.

Die relative Lymphocytose ist die einzige Erscheinung im weißen Blutbild, deren Bedeutung für die Diagnose der Bleischädigung fast allgemeine Anerkennung findet. In vielen Arbeiten der letzten Jahre (*Baader, Legge-Goadby, Stickl* u. a.) wird auf ihr häufiges Vorkommen bei der Bleivergiftung hingewiesen und ihre Beziehungen zu den übrigen hämatologischen Erscheinungen der Bleiintoxikation kritisch gewürdigt.

Bei statistischen Untersuchungen findet *Mayer* unter 140 von 381 Bleiarbeitern eine relative Lymphocytose und *Seitz* hat sie bei 90 Schriftgießern fast niemals vermißt. Ihr charakteristisches Auftreten wird durch Tierexperimente, die *Rupp* an vergifteten Hammeln und *Rauch* an Kaninchen ausgeführt haben, bestätigt.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen halten einzelne Autoren (*Gelman, Levin*) die relative Vermehrung der Lymphocyten beim Saturnismus für selten und durch zufälliges Zusammentreffen mit anderen Schädigungen bedingt.

Die verschiedenen Auffassungen über die Häufigkeit der relativen Lymphocytose bei der Bleivergiftung sind zum Teil durch die Tatsache erklärt, daß die Angaben der physiologischen Zahlenverhältnisse der Lymphocyten noch keine allgemein gültige Regelung erfahren haben. Die extremsten Werte beobachtet *Galambos*, der bis zu 50% Lymphocyten für normal hält und als Durchschnittswert bei Gesunden 34,5% ermittelt. Diese Angaben sind sicher zu hoch und haben in zeitlichen Faktoren — Kriegslymphocytose — ihre Ursache, auf die wir noch näher eingehen werden. Selbst zwei führende Hämatologen, *Nägeli* und *Schilling*, sind in dieser Frage zu keiner einheitlichen Auffassung gelangt. *Schilling* läßt eine physiologische Schwankung der Lymphocytenzahl zwischen 21—35% zu, während *Nägeli* nur etwa 20—25% Lymphocyten bei Gesunden antrifft. Nach unserer Erfahrung können Zahlen zwischen 30—35% noch als hochnormal gewertet werden und haben im allgemeinen keine pathologische Bedeutung. Lymphocytenwerte über 35% sind beim Erwachsenen immer auf einen unphysiologischen Reiz zurückzuführen und werden von uns als Lymphocytose bezeichnet. Die Prozentzahl der Lymphocyten genügt nie, um aus ihr auf eine absolute Vermehrung dieser Zellen zu schließen. Daher wird die im Verhältnis zu den übrigen weißen Blutkörperchen festgestellte Vermehrung der Lymphocyten als *relative* Lymphocytose bezeichnet.

Über die Technik, mit der unsere Differentialblutbilder angefertigt werden, sei folgendes bemerkt. Wir verstreichen einen kleinen aus der Fingerbeere gewonnenen Blutstropfen mit Hilfe eines geschliffenen Deckgläschens gleichmäßig auf einen Objektträger, lassen diesen luft-

trocknen und färben ihn nach *Pappenheim*. Wir untersuchen das Präparat nach der „Vierfeld-Mäandermethode" und zählen im Durchschnitt 200 Zellen aus. Die weißen Blutkörperchen werden nach dem Schillingschen Differentialschema registriert.

Der Grad und die Häufigkeit der relativen Lymphocytose bei unseren Bleikranken ist aus Tab. 7 ersichtlich.

Tabelle 7.

Lymphocyten %	Patienten Zahl
Über 40	10
35—40	8
30—35	8
21—30	3
15—21	3
Unter 15	2

Der höchste von uns ermittelte Lymphocytenwert beträgt 59%. Der niedrigste 12%. Als Durchschnittszahl für unsere Bleikranken berechneten wir 34,1% Lymphocyten. Eine relative Lymphocytose besteht in 18 Fällen. Weitere 8 Fälle zeigten hochnormale Lymphocytenwerte.

Unsere Untersuchungsergebnisse lassen das häufige Vorkommen hoher Lymphocytenzahlen bei der Bleischädigung erkennen. Die Spezifität der Bleinoxe als Ursache der relativen Lymphocytose scheinen die Beobachtungen, die *Bell* und *Blair* an 200 mit intravenösen Bleiintoxikationen behandelten Tumorkranken angestellt haben, zu bestätigen. Diese Untersucher stellten bei den meisten Kranken eine relative Lymphocytose fest, eine Tatsache, die beweisend ist, da bösartige Tumoren im allgemeinen mit einer Lymphocytopenie einherzugehen pflegen und wir den Wechsel des Befundes nur der Bleiwirkung zuschreiben können.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit relativer Lymphocytose wurden von uns erhöhte Lymphocytenwerte während der ganzen klinischen Beobachtungszeit gefunden. Häufige Blutuntersuchungen bei demselben Kranken ergaben meist nur unerhebliche Schwankungen, die den lymphocytären Charakter des Blutbildes nur selten verändern konnten.

Eine Verminderung der Lymphocyten haben wir in 5 Fällen festgestellt. Sie wurde gerade bei den schwereren Erkrankungen, die von einer beträchtlichen Anämie begleitet waren, beobachtet (s. Tab. 8).

Andererseits fällt uns gerade bei *beginnender* Bleischädigung häufig eine Lymphocytenvermehrung, die nicht selten *vor* jeder anderen Erscheinung eintritt und daher die Bedeutung eines Frühsymptoms erlangt. *Fischer* und *Nikulina*, Assistenten der Leningrader Klinik

Tabelle 8.

Patient	Hämoglobin %	Lymphocyten %
K. W.	55	15
Ch. B.	57	18
L. P.	65	12
Sch. A.	69	18
L. F.	80	19

(Leitung *Vigdorczik*), finden während einer großzügigen staatlichen Untersuchung von 14048 Bleiarbeitern in 57% relative Lymphocytose als Frühsymptom der Bleieinwirkung. *Thiele* hält sie für ein häufigeres und konstanteres Initialsymptom als die basophile Punktierung. Experimentell weist *Nehring* bei vergifteten Kaninchen eine deutliche Verschiebung des weißen Blutbildes nach der lymphocytären Seite noch vor Auftreten der Basophilen nach.

Eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Polychromasie basophiler und vitaler Granulierung einerseits, relativer Lymphocytose andererseits besteht nicht. Wir finden diese Erscheinungen häufig kombiniert, treffen aber starke Veränderungen am erythropoetischen Apparat bei normaler Lymphocytenzahl an.

Bei eindeutiger Leukocytose oder Leukopenie beobachten wir meist pathologische Lymphocytenwerte. Zusammenhänge gesetzmäßiger Natur scheinen auch hier nirgends nachweisbar. Wir treffen bei Leukocytosen ebenso häufig auf erhöhte wie auf erniedrigte Lymphocytenzahlen. Leukopenien scheinen uns häufiger mit Lymphocytopenien einherzugehen. Zur endgültigen Klärung dieser Frage bedarf es weiterer Untersuchungen.

Mit der Feststellung einer relativen Lymphocytose bei Personen, die mit Blei in Berührung kommen, ergibt sich noch keine Notwendigkeit, diese auf die Wirkung des Giftes zurückzuführen. Viele banale Infekte, denen Bleiarbeiter ebenso wie Gesunde ausgesetzt sind, müssen um so mehr berücksichtigt werden, als nach ihrem Aufhören die relative Lymphocytose noch wochenlang fortdauern kann. Neurasthenie und Thyreotoxikose werden häufig von einer Lymphocytensteigerung begleitet und sind auch bei Bleiarbeitern ohne Intoxikation anzutreffen. Ihre Bedeutung ist bei der großen Schwierigkeit, beginnende Bleischädigungen mit den Symptomen einer „Bleineurasthenie“ (*Hirsch*) von rein nervösen Zuständen zu trennen, nicht zu unterschätzen. Die relative Lymphocytose, die nach *S. Meyer* bei Arbeitern verschiedener Industriezweige (Benzol, Toluol, Xylol, Naphthalin u. a.) meist anzutreffen ist, wird man bei genügender Berücksichtigung der Anamnese wohl immer ausschließen können.

Die Gründe, die für die Vermehrung der Lymphocyten bei der Bleivergiftung angeführt werden, stimmen oft mit den generellen Erklärungsversuchen dieser hämatogenen Erscheinung überein. Die relative Lymphocytose des Saturnismus wird zur Zeit ihrer Entdeckung als Überbleibsel der sog. Kriegslymphocytose (*Klienberger*) angesehen. Diese Auffassung muß, da die theoretische Begründung der Kriegslymphocytose — einseitige Fett- und Kohlehydraternährung — heute bei mannigfaltigster Kost nicht zutrifft, als Ursache der Bleilymphocytose aufgegeben werden. Man muß auch die Ansicht, die die Lymphocytenvermehrung bei Bleiarbeitern immer nur als postinfektiös bewertet, ablehnen, da keine Veranlassung besteht, ein so häufiges Auftreten von Infekten gerade im Bleigewerbe anzunehmen. *Bergel* sieht nach ausgedehnten Mäuse- und Meerschweinchenuntersuchungen die relative Lymphocytose als eine Reaktion des Organismus gegenüber fettartigen exogenen und endogenen Giften an. Nach seiner Theorie wird man die Lymphocytose der Bleikranken mit einer Schädigung der nervösen Substanz oder mit Zerstörung der Erythrocyten in Beziehung bringen, die beide zu einer Häufung lipoidartiger Stoffe im Blute führen. Eine Störung des vegetativen Nervensystems, die auch in der Psyche und in dem vermehrten Kohlehydratumsatz der Bleikranken zum Ausdruck kommt, nehmen *Fischer* und *Nikulina* als Ursache der Lymphocytenvermehrung an. *S. Meyer* sieht in der Verschiebung des Blutbildes nach der lymphocytären Seite eine Aktivierung des reticuloendothelialen Systems, die er der hemmenden Wirkung des Bleis auf die endokrinen Drüsen zuschreibt. Keine dieser Theorien hat allgemeine Anerkennung gefunden, und es ist anzunehmen, daß die wesentlichen Ursachen der Bleilymphocytose noch unentdeckt sind.

An dieser Stelle seien noch eigenartige, degenerative Veränderungen an den lymphocytären Zellen erwähnt, die *Thiele* „als Sekretions- und Auflösungserscheinung des Protoplasmas mit Zerfließen des Randes und Austreten der Proturberantien" beschreibt. Wir haben diese Erscheinung niemals beobachten können.

Zusammenfassend werten wir bei Verdacht einer Bleischädigung die Vermehrung der Lymphocyten als Stütze unserer Diagnose und schätzen sie, obgleich ihre Bedeutung durch das gehäufte Vorkommen bei vielen Erkrankungen eingeschränkt wird, besonders in den Fällen, in denen andere hämatologischen Veränderungen noch fehlen, als Frühsymptom hoch ein.

Eosinophilie, Monocytose, Linksverschiebung.

Diese Erscheinungen des Differentialblutbildes, auf die in zahlreichen Veröffentlichungen hingewiesen wird, dürfen wir nicht unerwähnt

lassen, obgleich ihnen nach fast allgemeinem Urteil nur eine untergeordnete diagnostische Bedeutung für die Bleivergiftung zukommt.

Einzelne Autoren berichten über eine Vermehrung der eosinophilen Leukocyten nach Bleieinwirkung. Sie wird von *Legge-Goadby* als häufiger Befund angegeben, obgleich in der seiner Arbeit beigefügten Statistik kein Fall mit mehr als 6% Eosinophilie angeführt ist. *Selig* beobachtet hochgradige Eosinophilie — 70% — bei einer mit starken polyneuritischen Erscheinungen einhergehenden Intoxikation, die er auf eine Bleineuritis des Vagus zurückführt. Bei Untersuchung vergifteter Meerschweinchen stellen *Seiffert* und *Arnold* eine Steigerung eosinophiler Leukocyten fest.

Wir beobachten meist mittlere Eosinophilenwerte (1—4%). Eine geringe Vermehrung der Eosinophilen auf 5% haben wir nur in 3 Fällen nachgewiesen. Von diesen scheiden 2 Kranke, deren Bleiintoxikation durch eine andere Erkrankung kompliziert war, für unsere Untersuchungen aus. Über 5% Eosinophile wurden bei unseren Patienten niemals festgestellt. Dagegen wiesen schwere Intoxikationen sogar ein Fehlen dieser Zellen auf.

Eine Vermehrung der Monocyten hat *Stickl* beobachtet, und auch *Legge-Goadby* beschreibt in seiner monographischen Darstellung der Bleivergiftung das gehäufte Vorkommen hoher Monocytenwerte. *Shie* findet bei der Bleivergiftung ausgesprochene Monocytose — 10—35% — und führt sie auf Verminderung der polymorphkernigen, seltener der Lymphocyten zurück. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen wird von der Mehrzahl der Autoren eine Vermehrung der Monocyten bestritten. Wir können im allgemeinen ein normales Verhalten der Monocyten bestätigen und haben nur in wenigen Fällen hochnormale Werte (6—8%) gefunden. Eine Monocytose haben wir in keinem Falle nachweisen können.

Eine interessante Erscheinung ist das Auftreten Kurloffscher Körperchen in den Monocyten und Übergangsformen vergifteter Meerschweinchen. Sie sind Vakuolenbildungen im Protoplasma degenerativer Natur und haben für die menschliche Bleivergiftung keine Bedeutung erlangt.

Der Befund einer Linksverschiebung bei der Bleivergiftung ist keineswegs konstant. Die Zahl der Stabkernigen bewegt sich in physiologischen Grenzen und geht nur in wenigen Fällen über diese hinaus. Bei schwerer Intoxikation wird eine Linksverschiebung deutlich, ohne je hochgradig zu werden. Über 10% Stabkernige haben wir selbst in diesen Fällen niemals gesehen. *Nägeli* verweist auf das Vorkommen von Myelocyten, einen Befund, den auch wir in einem Falle erheben konnten. Für die Differentialdiagnose kommt die geringgradige Linksverschiebung kaum in Betracht.

Zusammenfassung.

In unserer Arbeit werden an Hand von 35 Bleikranken die hämatologischen Veränderungen der Bleivergiftung festgestellt und ihre diagnostische Bedeutung gewürdigt. Daneben wird versucht, Ursachen und Zusammenhänge der einzelnen Blutbildveränderungen ebenso wie ihr zeitliches Auftreten und ihre diagnostische Wertigkeit zu ermitteln.

Es wird betont, daß keiner einzigen Blutveränderung eine für Bleiintoxikation pathognomonische Bedeutung zukommt, und nur ihre Gesamtheit in vielen Fällen die Diagnose der Bleivergiftung ermöglicht. Die Differenzierung der weißen Blutkörperchen soll ebenso wie die Veränderungen der Erythrocyten, die als Folgeerscheinung hämolytischer Bleiwirkung aufzufassen sind, zur Diagnose des Saturnismus immer herangezogen werden.

Bei Berücksichtigung aller hämatologischen Erscheinungen kann das Blutbild häufig erstes Zeichen beginnender Bleiintoxikation sein. Ausgesprochene Erkrankungen pflegen meist mit nachweisbaren Veränderungen der Blutzellen einherzugehen, doch muß auf die Möglichkeit eines geringen oder negativen hämatologischen Befundes hingewiesen werden.

Zur Sicherung der Diagnose soll — bei vorsichtiger, kritischer Bewertung — die chemische und spektroskopische Untersuchung der Faeces und des Urins auf Urobilin, Urobilinogen und Hämatoporphyrin, die Endprodukte des hämolytischen Prozesses darstellen und daher in innigster Beziehung zum pathologischen Blutbild stehen, empfohlen werden. Wesentliche Bedeutung kommt diesen wie auch den hämatologischen Befunden jedoch immer nur im Rahmen des gesamten klinischen Krankheitsbildes zu.

Schrifttum.

Aiello, G., Su la granulo-basofilia critrocitaria. Studium **12** (1922). — *Aub, J. C., Minot, Fairhall* u. *Reznikoff*, Lead studies. III. The effects of lead on red blood cells. J. exper. med. **40** (1924). — *Auban, Pierre*, Anémie pseudoleucémique et saturnisme hereditaire. Arch. Méd. Enf. **26** (1923). — *Baader, E. W.*, Die Erkennung der chronischen Bleivergiftung. Z. ärztl. Fortbildg **25** (1928). — *Bell, W. Blair, W. Williams* u. *Cunningham*, The toxik effects of lead administred intravenously. 1924 — An address on the influence of lead on normal and abnormal zellgrowth and on certain organs. Lancet **206** (1924). — *Bergel*, Die Lymphocytose, ihre experimentelle Begründung und biologisch klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **20**. — *Blum, F.*, Über die Bleivergiftung. Dtsch. med. Wschr. **38** (1912). — *Bottrich*, Zur Frühdiagnose der Bleivergiftung. Z. Gewerbehyg. **1**, H. 4 (1913) — Einige Bemerkungen zur Frühdiagnose der Bleivergiftung. Zbl. Gewerbehyg. **9** (1921) — Streifzüge ins Gebiet der Bleifrage. Zbl. Gewerbehyg. **3** (1926). — *Brückner, H.*, u. *R. Spatz*, Über die Beurteilung des roten Blutbildes

bei der Bleivergiftung unter Berücksichtigung verschiedener Darstellungsmethoden polychromatischer und basophiler Erythrocyten. Arch. f. Hyg. **97** (1926) — Über die Bedeutung der Vitalfärbung für die Diagnose der Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **99** (1928). — *Brückner, H.*, Arbeiten über die basophile Substanz in den jugendlichen roten Blutkörperchen. Arch. f. Hyg. **99** (1928). — *Bürger* in *Schittenhelm*, Blutkrankheiten. — *Chajes, B.*, Bleivergiftung in der Neuen deutschen Klinik. 1928. — *Chajes, B.*, u. *C. Lewin*, Gewerbeärztliche Erfahrungen über die berufliche Bleikrankheit. Med. Klin. **24** (1928). — *Dannenberg, B.*, Kurze Übersicht der bisherigen Untersuchungsergebnisse über Blutveränderungen bei Bleiarbeitern. Inaug.-Diss. Würzburg 1922. — *Decastello, A.*, u. *A. Oszacki*, Beitrag zur Klinik und Toxikologie der akuten Bleivergiftung. Med. Klin. **9** (1913). — *Duesberg*, Über die Anämien. Arch. f. exper. Path. **1925**, Nr 22. — *Eppinger*, Hepatolienale Erkrankungen. 1920. — *Engel, H.*, Zur Methodik der mikroskopischen Blutuntersuchung bei Bleiarbeitern. Münch. med. Wschr. **69** (1922). — *Fischer, A. W.*, u. *H. Siniger*, Handbuch der ärztlichen Begutachtung. Über Bleivergiftung. 1931. — *Fleckel, F.*, Zur frühen Diagnose der Bleivergiftung. Gig. Truda (russ.) **7** (1929) — Zbl. Gewerbehyg. **7** (1930). — *Freifeld, H., Bogolepow, A. Schilow*, Einige Ergebnisse der gewerblichen Vergiftungen und Massenuntersuchungen von Arbeitern. Gig. Truda (russ.) **1925**, Nr 6. — *Friedberg, E.*, Zur Klinik der chronischen Bleivergiftung im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **71** (1922). — *Fuchsberger, E.*, Schwankungen der Granularzahlen bei bleikranken Tieren im Tageslauf nebst Beiträgen über die Haltbarkeit menschlicher Bleiblutpräparate. Inaug.-Diss. Würzburg 1927. — *Gabel, E.*, Zeigen die Bleiarbeiter eine Lymphocytose? Inaug.-Diss. Würzburg 1927. — *Gelman, J.*, Klinische Beobachtungen an Bleikranken. Arch. f. Hyg. **1926**, H. 7/8 — Zur Klinik und Genese der Bleikrisen. Dtsch. Arch. klin. Med. **163** (1929). — *Goadby, Kenneth*, Lead poisonning in industry. J. State Med. **30** (1922). — *Grawitz, E.*, Über körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Dtsch. med. Wschr. **1899**, H. 44 — Klinische Hämatologie. 1911. — *Haak, K.*, Zur Frage der Jodkaliprovokation von Bleitüpfeln. Med. Klin. **2** (1922). — *Hamel, K.*, Über die Beziehungen der körnigen Degeneration der roten Blutkörperchen zu den sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutes. Arch. klin. Med. **67** (1900) — Zur Frage der Blutuntersuchung bei der Bleierkrankung. Zbl. Gewerbehyg. **5** (1928). — *Heim, F., Agasse Lafont* et *A. Feil*, Contribution a l'étude du saturnisme professionel . . . Presse méd. **30** (1922) — L'apparation et la progression du saturnisme professionel. Presse méd. **32** (1924). — *Hirschfeld, H.*, Neue deutsche Klinik. — *Huppert, E.*, Tages- und Nachtschwankungen der granulierten Erythrocyten bei Bleivergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1925. — *Krasso, H.*, Über gewerblichen und alimentären Saturnismus. Wien. klin. Wschr. **40** (1927). — *Key, J. Albert*, Lead studies. Blood changes in lead poisoning in rabbits with especial reference to the stippled cells. Amer. J. Physiol. **70** (1924). — *Kjer, K.*, Die Frühdiagnose der Bleivergiftung. Bibl. Laeg. (dän.) **119** (1927). — *Kleeberg, J.*, Münch. med. Wschr. **1927**. — *Klienberger*, Die Lymphocytoseumstellung des normalen Blutbildes, zugleich kritische Glosse zur Methodik der Blutmorphologie. Münch. med. Wschr. **23** (1917). — *Koch, E. W.*, Basophile Körnelung und Entkernung der roten Blutkörperchen bei Bleivergiftung. Virchows Arch. **252**, H. 1 (1924) — Zur Frage der hämatologischen Diagnosestellung bei Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **94** (1924). — *Kogan, B.*, u. *L. Smirnova*, Changes in the blood picture under the influence of lead and their importance in the differental diagnosis. J. ind. Hyg. **9** (1927). — *Koelsch*, Gesundheitliche Erhebungen über das Malergewerbe. Z. Gewerbehyg. **1913** — Berufsschädigungen im Maler- und Lackierergewerbe. Vortrag 1919. — *Kretschmar*, Über Blutuntersuchungen bei Bleiarbeitern. Dtsch. med. Wschr. **50** (1924). — *Kretschmar* u. *Frieder*, Cho-

lesterinuntersuchung bei Bleivergiftung. Biochem. Z. **164** (1925). — *Kühl*, Experimentelle Untersuchungen über Blutumsatz und Urobilinausscheidung. Arch. f. exper. Path. **105** (1924). — *Legge-Goadby*, Bleivergiftung und Bleiaufnahme. Übersetzt von *H. Katz*. Schrift. aus d. Gesamtgeb. d. Gewerbehyg. **7**. — *Lehmann, H.*, Neue tierexperimentelle Untersuchungen über den Wert der basophil granulierten Erythrocyten für die Frühdiagnose der Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **96** (1926) — Die Erzeugung basophil granulierter Erythrocyten im Tierversuch durch feuchte Wärme. Arch. f. Hyg. **1928** — Über das Vorkommen basophil granulierter Erythrocyten beim Menschen ohne Bleiwirkung als Ursache. Arch. f. Hyg. **102** (1929). — *Lehmann, K. B.*, Fabrikstudien und Tierversuche über die chronische Bleivergiftung. Verh. physiol.-med. Ges. Würzburg **24** — Experimentelle Beiträge zum Studium der chronischen Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **94** (1924). — *Lewin, K.*, Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung. Erg. inn. Med. **35** (1929) — Bleivergiftung, Ikterus und Leberschädigung. — *Matussewitsch*, Zur Klinik der Bleivergiftung. Wien. med. Wschr. **1** (1928). — *Maurel, E.*, Contribution à l'étude des modifications subies par les élements figurés du sang dans l'intoxication saturnisme. C. r. Acad. Sci. Paris Biol. **74** (1913). — *Maurer* u. *Mileff*, Untersuchungen über das Vorkommen vitalgefärbter Zellen im roten Blutbilde. Klin. Wschr. **1927**. — *Mayers, M.*, Lead anemia. J. ind. Hyg. **1926**, Nr 5. — *McCord, Carvey*, u.a., The basophilic aggregation test in lead poisonning. J. amer. med. Assoc. **82** (1924). — *Meyer, S.*, Changes in the blood as reflecting industrial damage. J. ind. Hyg. **10** (1928). — *Michaelis, K.*, Ultramikroskopische Untersuchung. Virchows Arch. **179** (1903). — *Michaelis, L.*, Experimentelle Untersuchungen über das Auftreten der granulierten roten Blutkörperchen bei Inhalation von Bleistaub. Inaug.-Diss. Königsberg 1921. — *Morawitz*, in: Mohr-Staehelin, Handbuch der inn. Med. 1926. — *Nägeli*, Über die Entstehung der basophil getüpfelten roten Blutkörperchen. Münch. med. Wschr. **1904** — Beiträge zur Kenntnis der Bleivergiftung mit besonderer Berücksichtigung des Wertes der Symptome. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **43** (1913) — Blutkrankheit und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — *Nehring, E.*, Über Inhalation von Bleistaub. Arch. f. Hyg. **91** (1922). — *Oppenheimer*, Zur Kenntnis der experimentellen Bleivergiftung. Berlin: Julius Springer 1898. — *Paisachowitsch, T.*, Die Veränderungen in den endokrinen Drüsen bei Bleivergiftung. Virchows Arch. **273** (1929). — *Pappenheim*, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaug.-Diss. 1895. — *Rauch, H.*, Blutbild und Blutkrise bei experimenteller Bleivergiftung. Z. exper. Med. **28** (1922). — *Rupp, H.*, Die Prüfung von Hammelblutkörperchen, zugleich ein Beitrag zur Bleivergiftung am Tier. Arch. f. Hyg. **99** (1928). — *Scharlau, B.*, Über Veränderungen im roten Blutbild bei Gewerbestaubinhalation im Tierexperiment. 1929. — *Schilling, V.*, Blutbild und Blutkreis bei experimenteller Bleivergiftung. Z. exper. Med. **30** (1922) — Anleitung zur Diagnose im dicken Bluttropfen. G. Fischer 1924 — Das Blutbild und seine klinische Verwertung. G. Fischer 1926. — *Schiff, E.*, Zur mikroskopischen Diagnose der Bleivergiftung. Med. Klin. **46** (1924). — *Schmidt, P.*, Zur Frage der Entstehung der basophilen Körnelung in den roten Blutkörperchen. Dtsch. med. Wschr. **1902** — Über die Bedeutung der Blutuntersuchung für die Diagnose der Bleivergiftung. Zbl. Gewerbehyg. **2** (1914) — Über Bleivergiftung. Zbl. Gewerbehyg. **1** (1924) — Neue Studien auf dem Gebiete der Diagnostik der Bleivergiftung. Leopoldina (Lpz.) **3** (1928) — Bleivergiftung. Urban u. Schwarzenberg 1931. — *Schmidt, P.*, u. *E. Barth*, Über den Mechanismus der Bleiwirkung auf das Blut. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1925**. — *Schmidt-Kehl*, Der Blutumsatz bei chronischer Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **98** (1927). — *Schoenfeld, J.*, Erfahrungen über den Wert der Blutuntersuchung bei Bleivergiftung. Med. Klin. **9** (1913) — Zur Diagnose

der Bleivergiftung. Zbl. Gewerbehyg. **1921**. — *Schrader, K.*, In wieviel Prozent der Fälle mit Bleisaum finden sich für Bleiintoxikation charakteristische Veränderungen des Blutes. Inaug.-Diss. Kiel 1922. — *Schwarz, L.*, Über Blutuntersuchungen bei Bleikrankheitsverdächtigen. Med. Klin. **17** (1921) — Der heutige Stand der Frühdiagnose von Bleiwirkung und Bleivergiftung. Z. ärztl. Fortbildg **20** (1923) — Basophil granulierte Erythrocyten, vermehrtes Porphyrin, sowie andere Beobachtungen bei der Durchsuchung von Arbeitern verschiedener Betriebe mit Bleigefährdung. Z. Hyg. **102** (1924). — *Schwarz, L.*, u. *H. Hefke*, Fehlerquellen bei der Frühdiagnose der Bleiwirkung. Dtsch. med. Wschr. **49** (1923). — *Seelig, S.*, Ein Beitrag zur Kasuistik der Bleivergiftung. Klin. Wschr. **3** (1924). — *Seiffert, G.*, Blutuntersuchung bei Verdacht auf Bleierkrankung. Münch. med. Wschr. **68** (1921). — *Seiffert, G.*, u. *A. Arnold*, Zellveränderungen im Knochenmark, Blut und Milz bei experimenteller Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **99** (1928). — *Seitz, A.*, Untersuchungen in Schriftgießereien. Münch. med. Wschr. **70** (1923) — Zur Frühdiagnose der Bleivergiftung. Münch. med. Wschr. **2** (1928). — *Sellers, A.*, Blood Changes in lead workers. J. ind. Hyg. **2** (1921) — A contribution to the study of punktate basophilic in lead workman. J. ind. Hyg. **7** (1923). — *Shie, M.*, Industried lead poisonning. J. amer. med. Assoc. **76** (1921). — *Speransky, J.*, u. *R. Sklianskaja*, Zur Frage vom Wesen der Bleivergiftung; Knochenmarksveränderungen bei experimenteller Bleivergiftung. Fol. haemat. (Lpz.) **36** (1928). — *Sohler, A.*, Studien über die Bleivergiftung am Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Blutbildes. Inaug.-Diss. Würzburg 1923. — *Stickel*, Beiträge zur Diagnose der Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **98** (1926). — *Teleky, L.*, Ärztliche Überwachung und Begutachtung der in Bleibetrieben beschäftigten Arbeiter. Protokoll d. Sitzg. d. groß. Rates der Ind. für Gewerbehyg. 4. V. 1912 — Die Symptome der Bleivergiftung, ihre Bedeutung für die Frühdiagnose und Diagnose. Münch. med. Wschr. **1924** — Einiges über Bleivergiftung. Med. Klin. **22** (1926) — Im Handbuch der sozialen Hygiene Gottstein-Schlossmann. Berlin: Julius Springer 1926. — *Teleky*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 22. — *Thiele*, Veränderungen des Blutbildes bei Bleigefährdung. Münch. med. Wschr. **1924**. — *Thoma, G.*, Das klinische Bild der chron. Bleivergiftung. Zbl. Gewerbehyg. **4** (1927). — *Titomanowa, F.*, Klinische Beobachtungen über vitalgranuläre Erythrocyten bei schweren Anämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **1926**. — *Trautmann, A.*, Über zeitliches Auftreten der basophilen Punktierung bei Bleivergiftung. Arch. f. Hyg. **94** (1924). — *Vaindrach, G.*, Veränderungen im Blut bei experimenteller Bleiintoxikation. Gig. Truda (russ.) **6** (1928). — *Vasaturo, A.*, Sul comportamento dei cosidetti corpi di Kurloff nell'intossicacione saturnino . . . Fol. med. (Napoli) **13** (1927). — *Vigdrcik, N.*, Bleivergiftung — Arbeiten des Leningrader Institutes zum Studium der Berufskrankheiten, **2** (1927) — Zur Frage der ärztlichen Begutachtung bei Bleivergiftung. Mschr. Unfallheilk. **1927**. — *Voit, K.*, u. *G. Roese*, Über das Verhalten der Erythrocyten bleivergifteter Meerschweinchen zur Nuclealfärbung. Z. exper. Med. **47** (1925). — *Volk, G.*, Zur klinischen Bewertung der polychromatischen und basophil punktierten Erythrocyten. — *Weissbach, W.*, Die Bedeutung des Blutbildes für die Frühdiagnose der Bleischädigung. Dtsch. med. Wschr. **2** (1928). — *Winkler, K.*, Zur Frage der Jodkaliprovokation von Bleitüpfeln. Med. Klin. **2** (1929). — *Zadek*, zit. *H. Hirschfeld*. — *Zanger*, Im Handbuch der inneren Medizin Bergmann-Stähelin. 1927.

Lebenslauf.

Verfasser, Sohn des Kaufmanns Ch. D. Kost, wurde am 27. November 1904 in Lemberg geboren. Seit dem Jahre 1912 ist er in Berlin wohnhaft und besuchte hier das Luisenstädtische Realgymnasium, das er am 10. Sept. 1924 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um sich dem Studium der Medizin zuzuwenden. Am 4. November 1924 wurde er auf der Friedrich-Wilhelms-Universität immatrikuliert und hat mit Ausnahme von 2 Semestern, die er in Freiburg und Wien verbrachte, fortlaufend in Berlin studiert. Das ärztliche Vorexamen bestand er am 6. August 1926, das Staatsexamen nach zehnsemestrigem Studium am 17. März 1930. Vom 1. April 1930 bis zum 1. April 1931 war er als Medizinalpraktikant auf der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln tätig. Am 1. April 1931 wurde ihm die ärztliche Approbation erteilt.